

## 9. 生物活性物質部

### 部長 上原至雅

#### 概要

生物活性物質部は、感染症の制圧をめざし安全かつ有効な予防・治療薬と診断法の開発に関する基礎研究を行うことを目的としている。当部が取り扱う主な生物活性物質は、真菌制御物質（第1室）、情報伝達制御物質（第2室）、生体防御調節物質（第3室）および抗生物質耐性菌制御物質（第4室）等であり、これらの物質に関連して、生化学的、遺伝学的、分子生物学的手法を用いた新しい活性評価系の開発、新規生物活性物質の探索、作用機序等の研究、ならびに病原真菌の病因の検索、診断・治療法の研究、細胞内情報伝達の制御、生体防御の制御機構、および薬剤耐性菌の機構・迅速検出・制御等の研究を行っている。平成16年度は以下の項目について研究が行われた。

- I. 新しい活性評価系とスクリーニング及び生物活性物質の研究
- II. 真菌の薬剤耐性機構と病原因子及び感染防御に関する研究
- III. 好中球機能解析及びその機能不全の解析
- IV. パイオイメーキング解析
- V. サイトカイン LECT2 の解析
- VI. ゲノム情報に基づく創薬と薬剤耐性に関する研究
- VII. 我が国における輸入真菌症のサーベイランス

研究費としては、基盤的研究費、真菌感染症対策事業費、特別研究費のほかに厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、難治性疾患克服研究事業）創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業、文部科学省科学研究費補助金及び振興調整費等の支援を受けた。新興・再興感染症研究事業では、「輸入真菌症等真菌症の診断と治療法の開発と発生動向調査に関する研究（上原ら）を行い、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業では鈴木室長が主任者となり、感染症誘発の慢性疾患への対策研究を推進した。振興調整費（新

興・再興感染症制圧のための共同戦略）では、鈴木室長がサブリーダーとして「感染症リスクアセスメント」に関する研究を推進した。

上原は、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会臨時委員として医薬品第二部会員及び日本薬局方調査会調査員、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員などの任をつとめた。人事面では、平成16年10月1日付けで星野泰隆研究員が採用され、ゲノム情報に基づく創薬と薬剤耐性に関する研究を開始した。また、野口主任研究員は平成16年6月1日から2年間の予定で米国国立小児健康発達研究所・国立衛生研究所の客員研究員として研究研修に従事するため海外出張中である。

国際交流の一環として、新見室長は日本学術振興会「外国人招へい研究者（短期）」により、Dr E Lamping（ニュージーランド、オタゴ大学）を招へいし、「日和見真菌クリプトコックス・ネオフォルマンスの薬剤耐性機構」の共同研究を行った。鈴木室長は（独）日本学術振興会、ヒューマンサイエンス振興財団、（財）公定書協会、（財）医療機器センター、（独）科学技術振興機構の支援事業により、William Nauseef 教授（米国・アイオワ大学感染症・炎症）、Stanley Hazen 教授（米国・クリーブランド大学）、David Jayne 顧問（英国・ケンブリッジ大学 Addenbrookes 病院）、David Scott 教授（英国・ノービッチ大学）、Richard Watts 教授（英国・ノービッチ大学）、Caroline Savage 教授（英国・パーミンガム大学）、Antony Kettle 教授（ニュージーランド・オタゴ大学）、Jim Koopman 教授（米国・ミシガン大学医学部）、Angela McLean 教授（英国・オックスフォード大学）および Stephen Eubank 研究員（米国・国立ロスマス研究所）、Farhana Nakhoda 氏（シンガポール・APC）を招へいし、国際研究交流を推進した。また、感染症リスクアセスメントに関する第一回国際シンポジウム（International Symposium on Trends in Transmission Models for Infectious Diseases）を日英米の研究者を中

心として開催した。

以下に本年度の主な調査・研究の業績を記す。

## 業績

### 調査・研究

#### I. 新しい活性評価系とスクリーニング及び生物活性物質の研究

##### 1. 酵母の薬剤排出ポンプ阻害剤の探索

アゾール剤耐性は主に排出ポンプの機能亢進が原因であり、新規アゾール剤ポリコナゾールに対しても排出ポンプ発現株は高度耐性を示す。ポンプ阻害剤をアゾール剤と併用すれば、薬剤は細胞外に汲み出されることなく真菌細胞内の有効濃度が保たれ、耐性菌の増殖を阻止することが期待される。主要な輸送体が破壊されアゾール高度感受性の *S. cerevisiae* に病原真菌の各ポンプ遺伝子を導入・発現したアゾール高度耐性株をそろえている。アゾール剤の sub-MIC 共存下で、微生物培養ろ液抽出物の中にこれらの株の排出ポンプ阻害活性を示す物質を探索中である。

[高野幸枝、田辺公一、新見昌一、上原至雅；玉川大学、富山県立大学、メルシャン(株)、海洋バイオテクノロジー、ニムラ・ジェネティック・ソリューションズ]

##### 2. 癌細胞のシグナル伝達の解析と制御物質の探索

###### (1) MEK 阻害剤による anoikis 感受性誘導機構

MEK 阻害剤がヒト乳癌細胞 2 株に対し非接着状態でのみ apoptosis、即ち anoikis 感受性を誘導し、その感受性誘導に BH3-only protein である BimEL が重要であることを報告した。MEK 阻害剤は ERK による BimEL のリン酸化、分解促進を阻害し BimEL レベルを上昇させる。anoikis 感受性となる癌細胞株ではもとの Bim レベルが低く、ERK の活性化により BimEL を低く保つことが anoikis 回避の主要機構であると考えられた。他の癌細胞でも MEK 阻害剤により anoikis 感受性となるものがあり、特に大腸癌では調べた株全てで anoikis 感受性が誘導された。いずれの細胞でも anoikis 感受性の誘導は ERK 活性化レベルよりも BimEL の増加と相関した。以上から Bim は anoikis 誘導の重要な決定因子であり、MEK 阻害剤感受性予測の指標となることが示唆された。

[深澤秀輔、野口耕司、村上裕子、上原至雅]

###### (2) polyHEMA 細胞培養法による癌化シグナル抑制物質の探索

新規抗癌剤リードの発見をめざし、足場非依存性増殖阻害を指標に天然物の中に探索を行っている。一方、真菌由来の新規テルペノイド anicequol の作用を解析し、大腸がん細胞 DLD-1 等に anoikis を誘導する活性が見出されたので、誘導体の開発研究を開始した。各種化学反応合成で得られた 10 種類以上の誘導体について構造活性相関を解析した結果、これまでに報告のない新規化合物の中に anicequol より選択性の高い anoikis 誘導物質を同定した。

[上原至雅、福田恵子、小野基子、深澤秀輔；五十嵐康宏、古米 保(富山県立大)；沖 俊一(玉川大)]

###### (3) プロテインキナーゼ阻害物質の探索

文科省総合がん「制がん剤スクリーニング委員会」においてプロテインキナーゼ阻害剤の評価を担当しており、今年度は 65 検体の評価を行った。その結果、有効と判定されたのは 7 検体であった。このうち、変形菌由来のビスインドールアルカロイド化合物に強い阻害活性が認められたので、関連構造の化合物について活性評価を行ったところ、ひとつの新規構造の化合物に強い Src チロシンキナーゼ阻害活性と抗がん活性を見出した。

[上原至雅、福山まり、村上裕子、深澤秀輔；石橋正己(千葉大薬)；小宮山寛機(北里研)；矢守隆夫(癌研)]

##### 3. 持続性感染に関わるウイルス蛋白質複合体の解析

###### (1) EB ウイルス EBNA1 と相互作用する TAF-I の機能解析

昨年までの解析で、ヒストンシャペロンとして知られ、アセチル化反応阻害活性、細胞周期調節の活性等を持つ template-activating factor (TAF)-I が EBNA1 に結合することが分かった。そこでその作用機構の解析を行った。TAF-I は、EBNA1 の転写活性を抑制し、ゲルシフトアッセイでは、EBNA1 の DNA 結合能を抑制することが判明した。TAF-I による EBNA1 の機能抑制は、ウイルスゲノム複製制御あるいは細胞の防御機構に関与する可能性が考えられた。

[山越 智、村上裕子、上原至雅、深澤秀輔]

(2) カポジ肉腫ウイルスの遺伝子 LANA の機能解析

前報で LANA は宿主分子 Daxx と結合することを報告したが、共焦点顕微鏡で両者の局在を調べた。カポジ肉腫ウイルス感染 PEL 細胞で LANA は特徴的なドットとして核内に観察されたが、Daxx も同様に LANA と共局在していた。LANA を発現させた HeLa 細胞では両者とも核全体に均一に共局在していた。LANA のない細胞では Daxx は細胞全体に分布しており LANA は Daxx を核に移動させることがわかった。また、Daxx は転写因子 Ets1 に結合しその活性を抑制するので、Ets1 に依存して発現する VEGF レセプターについて調べた。内皮細胞に LANA を発現させてフローサイトメトリーで調べたところ、VEGF レセプター 1 は対照の細胞の約 2 倍発現していた。

[村上裕子、山越 智、上原至雅、深澤秀輔]

(3) HHV8 LANA と Brd4 の結合についての解析

LANA と結合することが報告されている RING3 と同じ BET ファミリーに属する Brd4 が LANA と結合するか検討した。Flag タグを付けた LANA 及び HA タグを付けた Brd4 を HEK293T 細胞に発現させ、免疫沈降法により調べたところ LANA と Brd4 が結合することがわかった。HHV8 感染細胞である BCBL-1 細胞においても LANA と Brd4 が結合していることを確認した。LANA 及び Brd4 それぞれの欠損変異体を作成し、HEK293T 細胞に発現させて結合部位を検討した結果、LANA はその C 末端側で、Brd4 はその N 末端側で互いに結合することがわかった。結合に必要な最少の部位を明らかにするため、さらにアミノ酸残基を欠損した変異型蛋白質を作成して検討している。また Brd4 の機能に対する LANA の影響についても検討している。

[高橋直子、村上裕子、山越 智、上原至雅、深澤秀輔]

## II. 真菌の薬剤耐性機構と病原性因子及び感染防御に関する研究

### 1. 真菌の薬剤耐性機構と病原性因子の解析

#### (1) *Candida glabrata* の ABC タンパク質 Cdr1p のリン酸化による機能調節

*Candida glabrata* の ABC タンパク質 Cdr1p は、栄養条

件や細胞外ストレスに応じて、PKA または類似のリン酸化活性をもつキナーゼによって 307 番目と 484 番目のセリンがリン酸化されると考えられている。両部位のアラニン変異は薬剤排出活性を大きく低下させるため、この部位のリン酸化状態が薬剤排出活性を調節していると推察される。質量分析法による Cdr1p のリン酸化部位の同定およびリン酸化と薬剤排出機能との相関を明らかにすることが今後の課題である。

[田辺公一、新見昌一、上原至雅；Kyoko Niimi、Erwin Lamping、Richard D. Cannon、Brian C. Monk (オタゴ大学)]

#### (2) 分泌小胞を蓄積する出芽酵母の特性

出芽酵母の主要な ABC タンパク質遺伝子を破壊した株 (AD1-8u<sup>-</sup>) に *sec6-4* 遺伝子を導入した。この変異株 (AD1-8u<sup>-</sup>*sec6-4*) を制限温度下で培養すると、分泌小胞は細胞膜と正常な融合ができなくなり、細胞内に多量に蓄積する。我々は、*sec6-4* 表現型の原因が Sec6 の L633P single point mutation にあることを明らかにし、*sec6-4* 変異酵母株が種々の培養条件下で分泌小胞を蓄積する様子を透過型電子顕微鏡により詳細に観察した。さらに GFP 融合 Sec6-4 変異タンパク質および mRFP 融合の細胞膜 ABC タンパク質 CaCdr1p が制限温度においては細胞内に局在することを確認した。

[Erwin Lamping、田辺公一、新見昌一、上原至雅、Brian C. Monk、Richard D. Cannon (オタゴ大学)]

#### (3) *Candida albicans* におけるミカファンギン低感受性機構

ミカファンギンは真菌細胞壁  $\beta$ -1,3-glucan の合成に関わる酵素を阻害する新規抗真菌剤である。*C. albicans* における本剤低感受性の機構を解明するため、in vitro で低感受性株を分離した。低感受性株の *GSC2* および *RHO1* がコードするアミノ酸配列は親株と完全に一致したが、*GSC1* については一方のアレルの ORF 中に、一カ所アミノ酸変異が生じていた。このアミノ酸変異を有する *GSC1* の発現量を調節して、変異 *GSC1* とミカファンギン感受性の関連性を検討している。

[平井明香、高野幸枝、梅山 隆、田邊公一、上原至雅、新見昌一]

(4) *Candida albicans*におけるCaHsl1p キナーゼを介したシグナル伝達経路の解析

カンジダ症の原因菌 *Candida albicans* は酵母形・菌糸形の形態を持つ二形性真菌である。出芽酵母では形態に関与する *HSL1* の相同遺伝子の遺伝子破壊株を作製し、通常の培地における細胞の異常伸長および血清刺激による菌糸伸長速度の増加を観察した。これらの表現型は *CaCdc28p*(Y18F)の導入や *CaSWE1* の破壊により抑制され、さらに、*CaHSL1* 遺伝子破壊株において *CaSwe1p* のリン酸化が減少し、*CaCdc28p* のチロシンリン酸化が上昇することから、この経路が細胞の伸長に関与していることが示唆された。また、マウスモデルを用いて病原性への関与を明らかにした。

[梅山 隆、金子亜希、永井有紀、花岡 希、田邊公一、高野幸枝、新見昌一、上原至雅]

(5) *Candida albicans* における *CDC28* 発現抑制による形態変換への影響

*C. albicans* は二形性真菌であり、形態変換が病原性に深く関与していることが明らかにされている。我々は、細胞周期と形態変換との関連を調べるために、サイクリン依存性プロテインキナーゼ *CDC28* の発現抑制株を作製した。*CDC28* の発現を抑制すると、極端な細胞の伸長および肥大が観察された。また、菌糸誘導をしない培地においても菌糸特異的に発現する遺伝子の発現が確認された。さらに、菌糸形成を制御する様々な転写因子の発現低下が確認され、細胞周期の中心的役割を果たしている *CDC28* は菌糸関連遺伝子の転写制御にも関与していることが示唆された。

[梅山 隆、上原至雅、新見昌一]

(6) *Candida albicans* におけるダブルタグ法を用いたセブチン複合体の精製

*C. albicans* において蛋白精製を容易にするために、新たに発現ベクターを構築した。出芽部位に出現するセブチンの構成因子 *Cdc11p* の C 末端に 6xHis および FLAG タグをタンデムに付加し、FLAG 抗体アガロースおよびニッケルレジンの二段階の精製によって *Cdc11p* 複合体を回収する方法を確立し、得られた複合体の構成因子と

して既知のセブチン構成因子を質量分析で確認した。また、同定された各々の蛋白質にダブルタグを付加した株を作製・精製を行い、いずれの株においても複合体を形成する蛋白質が検出され、ダブルタグを用いた二段階精製の有効性を示すことが出来た。

[金子亜希、梅山 隆、花岡 希、B. C. Monk (オタゴ大学)、上原至雅、新見昌一]

(7) *Candida albicans* における *CaYvh1p* プロテインフォスファターゼの解析

二重特異性蛋白脱リン酸化酵素をコードしている *CaYVH1* 遺伝子の破壊株は親株と比較して顕著な成育の遅延が観察された。また、血清を用いた菌糸誘導では、発芽管誘導には影響を与えないが菌糸伸長に差のあることを見いだした。マウスに対する感染実験では *CaYVH1* 遺伝子欠失株は野生株に比べて病原性が低下した。また、*ACT1* プロモーター制御下で *CaYvh1p* を過剰発現させると生育・菌糸伸長の速度が速くなり、病原性が強くなった。以上のことから細胞の増殖や菌糸伸長、病原性に関わることを明らかにした。

[花岡 希、梅山 隆、上野圭吾、上原至雅、新見昌一]

(8) *Candida albicans* におけるプロテインフォスファターゼの網羅的遺伝子破壊

公開されている *C. albicans* のゲノム情報より 29 種類のプロテインフォスファターゼを見出した。そのうち、22 種類の *CaPPase* についての破壊に成功した。破壊株の増殖や形態変換能、各種抗真菌剤に対する感受性等の表現型を中心に網羅的な解析を行った結果、いくつかの欠失株に特徴的な表現型が認められたが大半は顕著な表現型を示さなかった。これら破壊株の表現型をより詳細に解析することによって、形態変換・病原性に関するシグナル伝達経路の解明につながる事が期待できる。

[花岡 希、梅山 隆、上野圭吾、上原至雅、新見昌一]

(9) *Candida albicans* の脂肪酸不飽和化酵素の解析

酵母においては脂肪酸不飽和化酵素による脂肪酸組成変化は、環境への応答に重要な役割を担っている。*C. albicans* の脂肪酸不飽和化酵素をコードする遺伝子 (*CaFAD2* および *CaFAD3*) を導入した *S. cerevisiae*

## 生物活性物質部

株の脂肪酸組成の GC 分析により CaFad2p はオレイン酸不飽和化酵素、CaFad3p はリノール酸不飽和化酵素であることが判明した。それぞれの遺伝子破壊株において形態変換能には顕著な差が観察されなかったが、脂肪酸組成に変化を生じ、*CaFAD2* および *CaFAD3* が *C. albicans* においても機能していることが示された。

[梅山 隆、新見昌一; 根岸由美子、梶原 将(東工大院・生命理工); 村山琮明、生方公子(北里大・北里生命科学研究所)]

### 2. 真菌感染防御に関する研究

(1) *Cryptococcus neoformans* 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼの役割

昨年にひきつづき、我々が作製した MPO ノックアウト(MPO-KO)マウスを用い、クリプトコッカス感染に対する生体防御における MPO の役割を解析した。

[鈴木和男、高野幸枝; 倉 文明、渡辺治雄(細菌部)、荒谷康昭、小山秀機(横浜市大・木原研); Nobuyo Maeda(米国・ノースカロライナ大)]

(2) 真菌 *C. albicans* 由来物質誘導の動脈炎発症マウスモデルにおける好中球の役割

*C. albicans* を完全合成培地で培養した培養上清より精製した *C. albicans* Water Soluble fraction (CAWS) をマウスの腹腔に 5 日間連続投与することによって動脈炎を誘発するモデルを用い、血管炎発症への好中球の関与について解析を行った。CAWS 単回投与後、早期に末梢白血球、特に好中球数は有意に増加し、刺激に対する反応性も増加する傾向を認め、血漿中の炎症性サイトカイン IL-1 などが CAWS 接種後短時間で産生されていることを既に報告したが、好中球がこれらのサイトカインを産生し、またサイトカインによっては CAWS によって産生が増強されている可能性が示された。サイトカインの産生に引き続いて、MIP-2、G-CSF、可溶性 ICAM-1 の産生を認めた。さらに、CAWS 投与 16 時間後に胸腔から単離した大動脈では、非投与のそれと比較して有意に高い ICAM-1 のメッセージを発現しており、血管炎発症につながるマーカーと考えられた。血管炎発症にいたる最初のステップにおける好中球の役割は重要と考えられる。

[大川原明子、鈴木和男; 大原関利章、高橋啓、山田仁美、村田久雄、直江史郎(東邦大・医・大橋); 三浦典子、大野尚仁(東薬大・免疫); 柏村信一郎、岡村春樹(兵庫医大・先端医学研)]

(3) cDNA マイクロアレイによる血管炎惹起物質 *Candida albicans* 由来菌体外多糖 CAWS 投与による脾細胞に発現する遺伝子解析

病原性真菌 *C. albicans* の菌体外多糖画分(CAWS)の投与が血管炎を誘発し、系統差がある。血管炎発症に高感受性である DBA/2 マウスでは CBA/J マウスに比べ mRNA レベルで 4 倍以上の発現が認められた遺伝子が 63 clone, 1/4 以下の発現であった遺伝子が 268 clone であった。DBA/2 では myeloperoxidase (MPO) や neutrophilic granule protein などの好中球関連遺伝子が上昇し、CBA/J マウスでは成長因子や接着分子の発現上昇が認められた。

[鈴木和男; 亀岡洋祐(遺伝子資源); 三川浩輝、三浦典子、大野尚仁(東薬大・免疫)]

### III. 好中球機能解析及びその機能不全の解析

(1) MPO-ANCA 関連系球体腎炎モデルマウスにおける脾臓腫大は血管炎進行に関わる

ANCA 関連系球体腎炎を自然発症するモデルマウス(SCG/Kj)の加齢に伴う経時的変化の指標として、脾臓細胞のポピュレーション、サイトカイン産生、脾臓内に局在する好中球について解析を行い、腎炎発症における免疫学的背景を明らかにした。

[大川原明子、鈴木和男; 太刀川仁、相澤義房(新潟大・院医); 徳中一寛(日本化薬)]

(2) MPO-ANCA 関連半月体形成性腎炎自然発症モデル SCG/Kj マウスの遺伝的解析

SCG/Kj マウスは、MPO-ANCA の上昇と pauci-immune 型半月体形成性腎炎を自然発症する興味深いモデルである。SCG/Kj の腎炎発症機構と免疫学的形質の支配遺伝子の解明を試み、染色体マップが特定された。

[鈴木和男、大川原明子; 濱野慶朋、広瀬幸子(順天堂大・医); 徳中一寛(日本化薬)]

## 生物活性物質部

### (3) ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果の検討

昨年にひきつづき、ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果を検討した。ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎・血管炎症候群 13 例にヒト免疫グロブリンで初期治療を行った。我が国における各施設での本療法の 30 症例の実施状況を集計し、単独効果の判定可能例と全体例に分け、予後を検討したが、いずれも優位な予後改善効果を得ている。今後さらなる症例の追加による我が国での実態が明らかに成りつつある。

[鈴木和男; 猪原登志子、小野孝彦 (京都大・院医); 今井圓裕 (大阪大・院医); 山縣邦彦 (筑波大・院医); 武曾恵理 (北野病院)]

### (4) 川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルにおけるヒト免疫グロブリンの治療効果の組織学的検討

川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルマウスによりヒト IVIg 製剤を用いて薬剤の至適投与方法・投与時期を検討した。さらに、MPO-ANCA 含有量の異なる IVIg 製剤による治療効果の差異についても予備的に検討した。その結果、MPO-ANCA 高濃度 IVIg 製剤では、末梢好中球数が減少し、MPO-ANCA 低濃度 IVIg 製剤でも動脈炎発症率が低下し両者の間に差異はなかった。

[大川原明子、村山 研、鈴木和男; 大原関利章、高橋啓、山田仁美、直江史郎 (東邦大・医・大橋); 三浦典子、大野尚仁 (東京薬大・薬); 山下潤二、土田和徳、金城義明、金子健二 (日本製薬)]

### (5) 活性化好中球増多による MPO-ANCA 関連糸球体腎炎を発症する新たなモデルマウス

BSA の連続投与によって MPO-ANCA 関連糸球体腎炎を発症するモデルマウス系を確立し、その発症に活性化好中球が関わっていることを明らかにした。このマウスは半月体形成性腎炎の治療法開発のためのモデルとして有用と考えられる。

[大川原明子、鈴木和男; 板橋美津世、湯村和子 (東京女子医大・医); 山下潤二、金城義明 (日本製薬・大阪研)]

### (6) 血管炎発症機構の解析: MPO-ANCA の血管内皮細

### 胞への作用

血管炎モデルマウスを作製し、myeloperoxidase (MPO) に対する自己抗体 (MPO-ANCA) による血管炎発症メカニズムについて *in vivo* イメージング解析を行った。MPO-ANCA 投与により、血流速度の低下、血流の逆流、白血球の接着が見られ、通常血管外には漏れない血漿成分が、MPO-ANCA 投与により血管外に漏出し、MPO-ANCA 濃度依存的に ICAM-1 の発現があがった。Fab 抗体でも同様の反応が見られた。この結果は、MPO 抗体が直接血管内皮細胞に作用していることを示唆している。

[鈴木和男、大川原明子、長尾朋和; 松村実美子、南谷晴之 (慶応大・理工); 越尾 修 (帝京大・医); 馬淵綾子 (ニュージーランド・オタゴ大)]

### (7) MPO リーダーペプチド内の多型と炎症性疾患との関連

ミエロペルオキシダーゼ (MPO) は好中球の殺菌・殺ウイルス作用を担い、炎症反応で重要な役割を果たしている。MPO コード領域に Val53Phe (V53F) の変異があり、頻度は Phe 型がほぼ 0.112 と推定される。この変異は成熟 MPO には影響せず、成熟過程に影響する可能性がある。炎症性疾患としてリウマチ、MPO-ANCA 関連腎炎、C 型肝炎と健常対照での変異頻度の解析を行った。53F の出現頻度は C 型肝炎で 9.9% と対照 9.6% と差はなかった。リウマチ群全体では 10.7% であったが、病状進行度、では 12.5% で、では平均 7.5% と重症例で増加するが有意の差ではない。MPO-ANCA 関連腎炎群では 53F 保持率は 38.5% と高く、アレル頻度は 0.205 を示し、有意ではないが関連が示唆された。

[鈴木和男; 亀岡洋祐、伊東玲子、橋本雄之 (遺伝子資源); 鈴木哲朗 (ウイルス 2); 笠間 毅 (昭和大・医); 猪原登志子 (京大・院医); 武曾恵理 (北野病院)]

### (8) 活性化好中球における CD69 分子の表面局在

血管炎の発症の要因の一つとして、活性化した好中球の影響が考えられている。活性化した好中球の細胞膜表面に局在してくる分子の一つに CD69 分子があり、好中球活性化による本分子の局在変化を解析した。炎症性サイトカインや走化性因子などの好中球刺激剤を用い、*in*

vitro における好中球の CD69 分子の細胞膜への表出を、解析した結果、好中球の CD69 分子が、炎症性サイトカイン、走化性因子に反応した局在変化を示すことから、好中球の炎症反応の過程に関与している可能性が示唆された。

[鈴木和男、長尾朋和；村山 研、新井孝夫(東京理科大・理工)；長谷川明洋、中山俊憲(千葉大・院医)；大原関利章、高橋啓、山田仁美(東邦大・医・大橋)；三浦典子、大野尚仁(東薬大・免疫)]

#### IV. バイオイメージング解析

(1) 斜光照明蛍光顕微鏡による好中球の CD69 分子の細胞膜表面移行のイメージング

好中球は、最も早く炎症局所に動員され、炎症の惹起・促進に重要な役割を果たしていると考えられるが、その分子メカニズムはあまり解明されていない。活性化好中球の細胞内に存在する分子として知られる CD69 が活性化によりその細胞表面に CD69 分子を発現する現場を、斜光照明蛍光顕微鏡を用いてイメージング解析した。

[鈴木和男、村山 研；新井孝夫(東京理科大・理工)；山岸 舞、坂本明彦、船津高志(東京大・医薬)；長谷川明洋、中山俊憲(千葉大・院医)]

(2) 活性酸素誘導による血小板血栓形成における CD69 機能のイメージング解析

昨年にひきつづき検討した。光化学反応によって産生される活性酸素によって誘導される血小板血栓形成に CD69 が関与していることを明らかにした。これまでわれわれが樹立した CD69 ノックアウトマウスでは、コラーゲン抗体誘導の関節炎の発症が有意に抑制され、浸潤している好中球の役割が示唆されている。CD69-KO と wild type との間で血小板血栓によって血流が停止するまでの時間の比較から、CD69-KO の方が血流停止により長い時間を要した。また、これには血小板と好中球の関与が示唆され、in vitro の好中球 血小板との関係が示唆された。

[鈴木和男、村山 研、野津朋子；永井篤志(東京女子医大)；長谷川明洋、中山俊憲(千葉大・院医)]

(3) MPO-ANCA による腎微小血管傷害のイメージン

グ

昨年度にひきつづき、免疫異常による腎臓血管傷害のイメージング解析を検討した。好中球活性化による血管傷害機構を in vivo で解析するシステムを開発し、腎微小血管傷害の誘導とその血流動態を In-vivo Imaging によって観察することが可能になった。腎微小血管傷害の誘導とその血流動態の観察について検討し、anti-mMPO 抗体投与により、血流停止、広範囲にわたる腎表面血流の悪化が観察された。in vitro の培養系でも同様の状態が可能かをひきつづき検討している。

[鈴木和男；松村実美子、南谷晴之(慶応大・理工)]

(4) Quantum Dot 標識抗体による活性化好中球表面への MPO の表出の解析

量子ドット(Quantum dot: QD)は直径4ナノメートル前後の超微粒子で、その量子サイズ効果による蛍光は高輝度かつ耐光性に優れていることが知られている。そこで、MPO 抗体を量子ドットにて標識し、活性化好中球表面への MPO の表出を解析した。また、血管炎患者好中球においては、無処理での表出が検出された。

[大川原明子、鈴木和男、村山 研；星野昭芳、安原正人、山本健二(国立国際医療センター研)；猪原登志子(京大・院医)；宇野賀津子(パスツール医学研)；武曾恵理(北野病院)；三浦典子、大野尚仁(東京薬大)]

#### V. サイトカイン LECT2 の解析

(1) LECT2 ノックアウトマウスでの骨の解析

LECT2 はコンドロモジュリン II としても知られ、軟骨細胞、骨芽細胞の増殖を促進することが報告されている。そこで、LECT2 ノックアウトマウスの骨の解析を行った。全身の骨格について異常は見られなかったが、大腿骨骨端部の骨形態計測により LECT2 ノックアウトマウスでは野生マウスに比べ海綿骨の密度が低いことが明らかとなった。その理由の1つとして破骨細胞の数の増加が考えられた。

[山越 智、鈴木和男]

(2) 発生における LECT2 の発現と血中濃度の変化

LECT2 はヒト、マウスの胎児、成体の組織では肝臓特異的発現をすることが分かっている。mRNA の発現を

## 生物活性物質部

調べたところ胎生 11.5 日の胎児肝ですでに発現しており、その発現は出産後低下するがその後も恒常的に発現することが分かった。また、血中 LECT2 濃度は誕生直後、10ng/ml 程度だったものが、次第に増加し 8 日後には約 200ng/ml にまで上昇するが、その後低下し、8 週齢あたりで 60-80ng/ml の濃度で安定することが分かった。

[山越 智、鈴木和男]

### (3) マウス脳における LECT2 の発現解析

昨年度にひきつづき、LECT2 の脳での役割を検討した。ヒト脳には、LECT2 の発現が確認されているところから、マウス脳での LECT2 発現を *in situ* hybridization により、発現部位を調べ、海馬付近に強く発現しているのを確認した。また、*in situ* と免疫組織染色により LECT2 の脳での mRNA 発現および局在を検討した。

[山越 智、鈴木和男；輿水洋平、大富美智子（東邦大・理）]

## VI. ゲノム情報に基づく創薬と薬剤耐性に関する研究

### 1. ゲノム情報に基づく創薬に関する研究

(1) *Nocardia farcinica* IFM 10152 のシデロフォア nocobactin に関して

IFM 10152 株のゲノム解析の結果、*Mycobacterium tuberculosis* の生産するシデロフォアである mycobactin の生合成遺伝子クラスターと相同性の高いクラスター（nbt クラスター）の存在が明らかになり、mycobactin と類似したシデロフォアを生産している可能性が示唆された。そこで、本菌株からシデロフォアの単離を行い、その活性、化学構造およびその遺伝子クラスターとの関係を解析した。その結果、mycobactin 類縁化合物である nocobactin NA の生産を確認した。nocobactin NA の化学構造は、nbt クラスターにコードされているペプチド合成酵素のドメイン解析から予想される基質とよく一致し、本菌株における nbt クラスターが、nocobactin NA の生合成遺伝子であることが強く示唆された。

[星野泰隆、石川 淳、三上 襄（千葉大）深井俊夫（東邦大）]

(2) コウモリグアナノから分離された放線菌が生産する抗生物質のスクリーニング

81 株を 3 種類の培地によって培養し、そのアセトン抽出物の抗菌活性をディスク法により調べたところ、38 株から何らかの抗菌物質が検出され、そのうち 5 株からは抗真菌物質が検出された。また、放線菌ゲノム情報に基づいて設計された放線菌属の判別を可能とする PCR プライマーを用いて調べた結果、81 株中 59 株が *Streptomyces* 属であると考えられ、他は希少放線菌属であると考えられた。

[石川 淳、岡村好倫（ニムラジェネティックソリューションズ）]

(3) *Streptomyces griseus* IFO 13350 のゲノム塩基配列の決定

ストレプトマイシン生産菌 *S. griseus* のゲノム塩基配列の決定をホールゲノムショットガン法を用いて行い、53 個の contig (1kb 以上) からなるドラフト配列を得た。[石川 淳、大西康夫（東京大学）堀之内末治（東京大学）山下敦士（北里生命科学研究所）服部正平（北里生命科学研究所）]

### 2. 薬剤耐性に関する研究

(1) MRSA におけるアルベカシン耐性化機構の解析

アルベカシン感受性臨床分離 MRSA 株の single cell isolates 39 株について、アルベカシン濃度勾配培地を用い、アルベカシンに対する耐性度が 4 ~ >100 倍上昇した株を取得した。これら全ての耐性株はアルベカシンに対するアセチル化、リン酸化修飾活性が上昇していた。サザンブロットニングにより染色体上の二機能酵素遺伝子を検出した結果、親株と耐性化株ではバンドサイズが異なり、また耐性株間では類似のパターンを示した為、アルベカシン耐性株の二機能酵素遺伝子周辺領域で同様のゲノムの再編成が起こっている可能性が示唆された。現在、二機能酵素遺伝子発現との関連を検討中である。

[石野敬子、勝又義法、石川 淳]

(2) 二機能酵素の蛋白質立体構造解析

アミノグリコシド耐性に関わる二機能酵素はアミノグリコシドアセチル化およびリン酸化の 2 種類の活性を有

するユニークな蛋白質である。この二機能酵素の修飾機構およびアルベカシン耐性化への関与について立体構造的に検討するために、野生型二機能酵素、アルベカシン耐性化株から分離したリン酸化修飾活性の上昇した変異型酵素、およびアセチル化活性の上昇した変異型酵素について、カナマイシン・アフィニティークロマトグラフィーを用いて大量精製を行なった。

[石野敬子、額賀路嘉（城西国際大学）]

### (3) コアグラゼ血清型別とコアグラゼ遺伝子構造との比較

前年度までに、アミノグリコシド耐性 MRSA の分類として、コアグラゼ遺伝子 (*coa3*) 3' 末端繰返し領域 PCR-*AluI* RFLP の有用性を示してきた。臨床分離株 (285 株) を用い、31 種類の *coa3* PCR-*AluI* RFLP に加え、5' 可変領域の遺伝子配列を利用した分類 (13 種) との比較を行なった結果、これらの遺伝子配列による分類と 8 種の血清型との対応が認められた。

[石野敬子、土崎尚史（日本微生物クリニック）、勝又義法]

### (4) *Nocardia farcinica* IFM 10152 の *rpoB2* 遺伝子のリファンピシン耐性への関与

IFM 10152 株のゲノム解析により見出された RNA ポリメラーゼサブユニット遺伝子のパラログである *rpoB2* の機能を解析するために、*rpoB2* 遺伝子を *Streptomyces lividans* TK21 において発現させたところ、リファンピシン耐性の上昇(約 2 倍)が観察された。

[石川 淳、武田健二郎]

## VII. 我が国における輸入真菌症のサーベイランス

### (1) 輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究

#### ア. 輸入真菌症のサーベイランス

輸入真菌症は病原性がきわめて強い地域流行性の深在性真菌症である。海外流行地域への渡航により感染し、帰国後に発症する症例が増加している。過去の発生総数はコクシジオイデス症 42 例、ヒストプラズマ症 43 例、パラコクシジオイデス症 18 例である。このうち 2004 年度はコクシジオイデス症 5 例、ヒストプラズマ症 3 例が

発生し、パラコクシジオイデス症その他の輸入真菌症の報告はなかった。

#### イ. 我が国のヒストプラズマ症に関する調査

国内発生が疑われるヒストプラズマ症について、各地の鍾乳洞、風穴などのコウモリの生息する洞窟から採取したグアノサンプルからヒストプラズマの分離を試み、そのような環境に接する機会の多い洞窟探検家の血清中の抗ヒストプラズマ抗体価を測定した。その結果、ヒストプラズマは検出されず、洞窟探検家および非洞窟探検家対照から抗ヒストプラズマ抗体は検出されなかった。従って、我が国の洞窟環境がヒストプラズマに汚染されている可能性は低いものと考えられた。

#### ウ. コウモリグアノ中の菌相解析

調査した約 80% の洞窟から *Trichosporon* が分離され、7 種の新種が含まれていた。*Trichosporon* は夏型過敏性肺臓炎の原因抗原であり、入洞に伴う呼吸器症状との関連性を明らかにするため、入洞経験者と未経験者の血清中抗 *Trichosporon* 特異抗体を測定した。入洞経験者は未経験者に比べて有意に高い抗体価を示した。しかし、ある地方の入洞未経験者は経験者と差がなかった。グアノから分離された *Trichosporon* 株の血清型と入洞者血清の特異抗原への反応性には相関性が認められたことから、入洞者は *Trichosporon* 抗原に感作されていると推定された。

[上原至雅、鈴木和男、新見昌一；亀井克彦（千葉大真菌医学研究センター）、菊池 賢（東京女子医大・感染対策科）、植村浩一（帝京大真菌研究センター）、渋谷 和俊（東邦大学医学部・病院病理学研究室）、上 昌広（国立がんセンター中央病院・薬物療法部）、杉田 隆（明治薬科大学・微生物学教室）]

## 発表業績一覧

### ・誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Niimi, M., Niimi, K., Takano, Y., Holmes, A.R., Fischer, F.J., Uehara, Y. and Cannon R.D.: Regulated overexpression of *CDR1* in *Candida albicans* confers multidrug resistance. J. Antimicrob. Chemother. 54: 999-1006, 2004.
- 2) Kaneko, A., Umeyama, T., Hanaoka, N., Monk, B.C., Uehara, Y. and Niimi, M.: Tandem affinity purification of the

## 生物活性物質部

- Candida albicans* septin protein complex. Yeast 21: 1025-1033, 2004.
- 3) Niimi, K., Harding, D.R.K., Parshot, R., King, A., Lun, D.J., Decottignies, A., Niimi, M., Lin, S., Cannon, R.D., Goffeau, A. and Monk, B.C.: Chemosensitization of fluconazole resistance in *Saccharomyces cerevisiae* and pathogenic fungi by a D-octapeptide derivative. Antimicrob. Agents Chemother. 48: 1256-1271, 2004.
- 4) Niimi, M., Wada, S., Tanabe, K., Kaneko, A., Takano, Y., Umeyama, T., Hanaoka, N., Uehara, Y., Lamping, E., Niimi, K., Tsao, S., Holmes, A.R., Monk, B.C. and Cannon, R.D.: Functional analysis of fungal drug efflux transporters by heterologous expression in *Saccharomyces cerevisiae*. Jpn. J. Infect. Dis. 58: 1-7, 2005.
- 5) Umeyama, T., Kaneko, A., Nagai, Y., Hanaoka, N., Tanabe, K., Takano, Y., Niimi, M. and Uehara, Y.: *Candida albicans* protein kinase CaHsl1p regulates cell elongation and virulence. Mol. Microbiol. 55: 381-395, 2005.
- 6) Wada, S., Tanabe, K., Yamazaki, A., Niimi, M., Uehara, Y., Niimi, K., Lamping, E., Cannon, R.D. and Monk, B.C.: Phosphorylation of *Candida glabrata* ATP-binding cassette transporter Cdr1p regulates drug efflux activity and ATPase stability. J. Biol. Chem. 280: 94-103, 2005.
- 7) Kobayashi, T., Ikeno, S., Hosokawa, N., Uehara, Y., Hori, M. and Tsuchiya, K.: Destruxin E, a cyclodepsipeptide antibiotic, reduces cyclin D1 levels and inhibits anchorage-independent growth of v-Ki-ras-expressed pMAM-ras-REF cells. Biol. Pharm. Bull. 27: 587-590, 2004.
- 8) Watanabe, F., Fukazawa H., Masutani, M., Suzuki, H., Teraoka, H., Mizutani, S., and Uehara, Y.: Poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibits ATM kinase activity in DNA damage response. Biochem. Biophys. Res. Commun. 319: 596-602, 2004.
- 9) Asano, T., Yoshikawa, T., Usui, T., Yamamoto, H., Yamamoto, Y., Uehara, Y. and Nakamura, H.: Benzamides and benzamidines as specific inhibitors of epidermal growth factor receptor and v-Src protein tyrosine kinases. Bioorg. Med. Chem. 12: 3529-3542, 2004.
- 10) Asano, T., Nakamura, H., Uehara, Y. and Yamamoto, Y.: Design, synthesis, and biological evaluation of aminoboronic acids as growth-factor receptor inhibitors of EGFR and VEGFR-1 tyrosine kinases. Chembiochem. 5: 483-490, 2004.
- 11) Asano, T., Yoshikawa, T., Nakamura, H., Uehara, Y. and Yamamoto, Y.: Synthesis and biological evaluation of benzamides and benzamidines: structural requirement of a pyrimidine ring for inhibition of EGFR tyrosine kinase. Bioorg. Med. Chem. Lett. 14: 2299-2302, 2004.
- 12) Noguchi, K., Fukazawa, H., Murakami, Y. and Uehara, Y.: Nucleolar Nek11 is a novel target of Nek2A in G1/S-arrested cells. J. Biol. Chem. 279: 32716-32727, 2004.
- 13) Fukazawa, H., Noguchi, K., Masumi, A., Murakami, Y. and Uehara, Y.: BimEL is an important determinant for induction of anoikis sensitivity by mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase (MEK) inhibitors. Mol. Cancer Ther. 3: 1281-1288, 2004.
- 14) Suzuki, S., Honma, K., Matsuyama, T., Suzuki, K., Toriyama, K., Yamamoto, K., Miyazaki, K., Nakamura, M., Yu, K. and Kumatori, A.: Critical roles of Interferon regulatory factor-4 in CD11b<sup>high</sup>CD8 $\alpha$ - dendritic cell development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101: 8981-8986, 2004.
- 15) Saito, T., Okumura, A., Watanabe, H., Asano, M., Ishida-Okawara, A., Sakagami, J., Sudo, K., Hatano-Yokoe, Y., Abo, T., Iwakura, Y., Suzuki, K. and Yamagoe, S.: Increase of Hepatic NKT Cells in LECT2-Deficient Mice Contributes to Severe Concanavalin A-Induced Hepatitis. J. Immunol. 173: 579-585, 2004.
- 16) Ishida-Okawara, A., Ito-Ihara, T., Muso E., Ono, T., Saiga, K., Nemoto, K. and Suzuki, K.: Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice. Nephrol. Dial. Transplant. 19: 1708-1715, 2004.
- 17) Shiohara, A., Hoshino, A., Hanaki, K., Suzuki, K. and Yamamoto, K.: On the cyto-toxicity caused by quantum dots. Microbiol. Immunol. 48: 669-676, 2004.
- 18) Ito, M., Nagata, N., Yumoto, F., Yamagoe, S., Suzuki, K., Adachi, K. and Tanokura, M.: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N resonance assignments of the cytokine LECT2. J. Biomol. NMR 29: 543-544, 2004.
- 19) Ovejero, C., Cavard, C., Perianin, A., Hakvoort, T., Vermeulen, J., Godard, C., Fabre, M., Chafey, P., Suzuki, K.,

## 生物活性物質部

- Romagnolo, B., Yamagoe, S. and Perret, C.: Identification of the leukocyte cell-derived chemotaxin2 (LECT2) as a direct target gene of s-catenin in the liver. *Hepatology* 40: 167-176, 2004.
- 20) Suzuki, K., Muso, E. and Nauseef, W.: Contribution of Peroxidases in Host-defense, Diseases and Cellular Functions. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: S1-2, 2004.
- 21) Suzuki, K. and T. Okazaki.: Contribution of myeloperoxidase in vasculitis development. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: S2-3, 2004
- 22) Muso, E., Ito-Ihara, T., Ono, T., Imai, E., Yamagata, K., Akamatsu, A. and Suzuki, K.: Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: S17-18, 2004.
- 23) Kameoka, Y., Persad, A.S. and Suzuki, K.: Genomic variations in myeloperoxidase gene in the Japanese population. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: S12-13, 2004
- 24) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M., Maeda, N. and Koyama, H.: In vivo role of myeloperoxidase for the host defense. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: S15, 2004.
- 25) Hoshino, A., Fujioka, K., Oku, T., Suga, M., Sasaki, Y.F., Ohta, T., Yasuhara, M., Suzuki, K. and Yamamoto, K.: Physicochemical Properties and Cellular Toxicity of Nanocrystal Quantum Dots Depend on their Surface Modification. *Nano Letters* 4: 2163-2169, 2004.
- 26) Hoshino, A., Fujioka, K., Oku, T., Suga, M., Nakamura, S., Yamaguchi, Y., Suzuki, K., Yasuhara, M. and Yamamoto, K.: Quantum Dots Targeted to the Assigned Organelle in Living Cells. *Microbiol. Immunol.* 48: 669-675, 2004.
- 27) Nagi-Miura, N., Shingo, Y., Adachi, Y., Ishida-Okawara, A., Oharaseki, T., Takahashi, K., Naoe, S., Suzuki, K. and Ohno, N.: Induction of Coronary Arteritis with Administration of CAWS (*Candida albicans* Water-Soluble Fraction) Depending on Mouse Strains. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 26: 527-543, 2004.
- 28) Sato, Y., Watanabe, H., Kameyama, H., Kobayashi, T., Yamamoto, S., Takeishi, T., Hirano, K., Oya, H., Nakatsuka, H., Watanabe, T., Kokai, H., Yamagoe, S., Suzuki, K., Oya, K., Kojima, K. and Hatakeyama, K.: Serum LECT2 level as a prognostic indicator in acute liver failure. *Transplant Proc.* 36: 2359-2361, 2004.
- 29) Oharaseki, T., Kameoka, Y., Kura, F., Persad, A.S., Suzuki, K. and Naoe, S.: Susceptibility loci to coronary arteritis in animal model of Kawasaki disease induced with *Candida albicans*-derived substances. *Microbiol. Immunol.* 49: 181-189, 2005.
- 30) Ishikawa, J., Yamashita, A., Mikami, Y., Hoshino, Y., Kurita, H., Hotta, K., Shiba, T. and Hattori, M.: The complete genomic sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101: 14925-14930, 2004.
- 31) Kageyama, A., Hoshino, Y., Watanabe, M., Yazawa, K. and Mikami, Y.: Clinical isolates of *Nocardia brasiliensis* from Japan exhibit variable susceptibility to the antibiotic imipenem. *Mycopathologia* 158: 275-278, 2004.
- 32) Hoshino, Y., Mukai, A., Yazawa, K., Uno, J., Ishikawa, J., Ando, A., Fukai, T. and Mikami, Y.: Transvalencin A, a Thiazolidine Zinc Complex Antibiotic Produced by a Clinical Isolate of *Nocardia transvalensis*. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Activities. *J. Antibiotics* 57: 797-802, 2004.
- 33) Hoshino, Y., Mukai, A., Yazawa, K., Uno, J., Ando, A., Mikami, Y., Fukai, T., Ishikawa, J. and Yamaguchi, K.: Transvalencin A, a Thiazolidine Zinc Complex Antibiotic Produced by a Clinical Isolate of *Nocardia transvalensis*. II. Structure Elucidation. *J. Antibiotics* 57: 803-807, 2004.
- 34) Ishiyama, H., Hashimoto, A., Fromont, J., Hoshino, Y., Mikami, Y. and Kobayashi, J.: Halichonadins A-D, new sesquiterpenoids from a sponge *Halichondria* sp. *Tetrahedron* 61: 1101-1105, 2005.
- 35) Sakagami, H., Ishihara, M., Hoshino, Y., Ishikawa, J., Mikami, Y. and Fukai, T.: Cytotoxicity of nocobactins NA-a, NA-b and their ferric complexes assessed by semiempirical molecular orbital method. *In Vivo* 19: 277-82, 2005.
- 36) Tsuda, M., Yamakawa, M., Oka, S., Tanaka, Y., Hoshino, Y., Mikami, Y., Sato, A., Fujiwara, H., Ohizumi, Y. and Kobayashi, J.: Brasilibactin A, a Cytotoxic Compound from Actinomycete *Nocardia brasiliensis*. *J. Nat. Prod.* 68: 462-464, 2005.

## 生物活性物質部

37) Ishino, K., Ishikawa, J., Ikeda, Y., and Hotta, K.: Characterization of a bifunctional aminoglycoside-modifying enzyme with novel substrate specificity and its gene from a clinical isolate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with high arbekacin resistance. *J. Antibiotics* 57: 679-686, 2004.

### 2. 和文発表

- 1) 新見昌一：深在性真菌症、感染症の事典、国立感染症研究所学友会編、朝倉書店 2004.
- 2) 新見昌一：真菌性髄膜炎、最新版家庭医学大全科 法研 2004.
- 3) 新見昌一：薬剤耐性遺伝子のパン酵母における発現と機能解析、日本医真菌学雑誌 45, 63-69, 2004.
- 4) 新見昌一：その他の真菌感染症、ネオエス力感染症・アレルギーと生体防御、倉田 毅・編 同文書院 2005.
- 5) 上原至雅、村上裕子、深澤秀輔：プロテインキナーゼ阻害活性の検定、特集：抗がん剤探索のパーチャル研究所-文科省がん特定領域における抗がん剤スクリーニング、癌と化学療法、31、491-494、2004.
- 6) 上原至雅：図説分子標的治療の標的分子、特集：癌の分子標的治療-最新の治療戦略-、日本臨床 62 巻第7号、1206-1208、2004.
- 7) 上原至雅：分子標的としての増殖因子レセプター、最先端の癌研究と治療の新展開、編集/黒木登志夫、珠玖洋、実験医学(羊土社)、22 巻 14 号(増刊) 62(1960)-68(1966) 2004.
- 8) 長尾朋和、村山 研、越尾 修、大野尚仁、三浦典子、高橋 啓、馬淵綾子、南谷晴之、鈴木和男：腎臓血管傷害のイメージング、PharmaMedica22: 185-189, 2004.
- 9) 鈴木和男：パイオイメージングが切り開く新たな診断・治療評価技術、医学のあゆみ 210 巻 171.
- 10) 長尾朋和、鈴木和男：血管炎初期反応のイメージング、医学のあゆみ 210 巻 196-199.
- 11) 大川原明子、猪原登志子、武曾恵理、小野孝彦、雑賀寛、根本久一、鈴木和男：糸球体腎炎の発症、進行における好中球活性化の役割 SCG/Kj マウスを用いた解析-腎とフリーラジカル 第7集 66-72、東京医学社 2004.

12) 石野敬子：-ラクタム系抗生物質、畜産技術 12 月号 pp42, 2004.

### . 学会発表

1. 国際学会
  - 1) Watanabe, F., Fukazawa, H., Masutani, M., Suzuki, H., Teraoka, H., Mizutani, S. and Uehara, Y.: Poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibits ATM kinase activity in DNA damage response. The 53rd Fujihara Seminar (formerly called as the Oji Seminar until 1998) on the title of "New Challenges in Research of ADP-ribose Metabolism" at Grand Hotel New Oji, July 26 – 29, 2004, Tomakomai.
  - 2) Uehara, Y., Murakami, Y. and Fukazawa, H.: Targeting kinase in the discovery of anticancer drugs. The 9th International Symposium on Cancer Chemotherapy December 2, 2004, Tokyo.
  - 3) Fukazawa, H., Noguchi, K., Murakami, Y. and Uehara, Y.: BimEL is an important determinant for induction of anoikis sensitivity by MEK inhibitors. American Society for Cell Biology 44th Annual Meeting. December 4-8, 2004, Washington DC, USA.
  - 4) Suzuki, K., Muso, E., Kobayashi, S., Ito-Ihara, T., Scott, D., Watts, R., Flossmann, O., Lane, S. and Jayne, D.: Japan-UK Vasculitis Epidemiology Study-First Meeting for Joint Project, Sep 28, 2004, Emmanuel College, Cambridge, UK.
  - 5) Suzuki, K., Muso, E., Nauseef, W.M.: Contribution of peroxidases in host-defense, diseases and cellular functions. The 4th International Peroxidase Meeting, Joint with the 10th Myeloperoxidase Meeting, Oct 27-30, 2004, Kyoto.
  - 6) Suzuki, K. and Okazaki, T.: Contribution of myeloperoxidase in vasculitis development. The 4th International Peroxidase Meeting, Joint with the 10th Myeloperoxidase Meeting, Oct 27-30, 2004, Kyoto.
  - 7) Muso, E., Ito-Ihara, T., Ono, T., Imai, E., Yamagata, K., Akamatsu, A. and Suzuki, K.: Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan 2004. The 4th International Peroxidase Meeting, Joint with the 10th Myeloperoxidase Meeting, Oct 27-30, 2004, Kyoto.

## 生物活性物質部

- 8) Kameoka, Y., Persad, A.S. and Suzuki, K.: Genomic variations in myeloperoxidase gene in the Japanese population. The 4th International Peroxidase Meeting, Joint with the 10th Myeloperoxidase Meeting, Oct27-30, 2004, Kyoto.
- 9) Ito-Ihara, T., Ishida-Okawara, A., Muso, E., Liu, N., Saiga, K., Nemoto, K., Suzuki, K., Kita, T. and Ono, T.: SCG/Kj Mice, a Model of ANCA-Associated Crescentic Glomerulonephritis, Develop Crescent Formation through Neutrophil Activation and Fibrin Precipitation. The 4th International Peroxidase Meeting, Oct27-30, 2004, Kyoto.
- 10) Okawara, A., Miura, N., Oharaseki, T., Ohno, N., Takahashi, K., Okamura, H. and Suzuki, K.: Effect of Arteritis Inducer, *C. albicans* Water-Soluble Mannoprotein- $\beta$ -Glucan Complex (CAWS), on Neutrophil Activation in Mouse. The 4th International Peroxidase Meeting, Oct 27-30, 2004, Kyoto.
- 11) Tachikawa, H., Okawara, A., Tokunaka, K., Aizawa, Y. and Suzuki, K.: Cytokine Levels of Serum and Immunological Properties in the Spleen during Developing Glomerulonephritis Associated with MPO-ANCA in SCG/Kj Mice. The 4th International Peroxidase Meeting, Oct27-30, 2004, Kyoto.
- 12) Yumura, W., Itabashi, M., Ishida-Okawara, A., Yamashita, J., Kaneshiro, Y., Nihei, H. and Suzuki, K.: A Novel Model Mouse of MPO-ANCA-Associated Glomerulonephritis with Increased Neutrophil Contribution. The 4th International Peroxidase Meeting, Oct 27-30, 2004, Kyoto.
- 13) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M., Maeda, N. and Koyama, H.: In vivo role of myeloperoxidase for the host defense. The 4th international Peroxidase Meeting, Oct 27-30, 2004, Kyoto.
- 14) Hoshino, A., Ishida-Okawara, A., Ito-Ihara, T., Muso, E., Yasuhara, M., Dohi, T., Yamamoto, K. and Suzuki, K.: Fluorescent labeling of cells and biomolecules with nanocrystal quantum dots-MPO expressed on surface of activated neutrophils with Quantum dot-conjugated antibody. The 4th International Peroxidase Meeting, Oct 27-30, 2004, Kyoto.
- 15) Ito-Ihara, T., Ishida-Okawara, A., Liu, N., Hiasa, S., Saiga, K., Nemoto, K., Kita, K., Muso, E., Suzuki, K. and Ono, T.: SCG/kj mice, a model of ANCA-associated crescentic glomerulonephritis, develop crescent formation through neutrophil activation, tissue factor expression and fibrin precipitation. International Symposium on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb 8, 2005, Tokyo.
- 16) Takahashi, K., Oharaseki, T., Naoe, S., Miura, N., Ohno, N., Murayama, K., Okawara, A. and Suzuki, K.: The effect of human immunoglobulin (h-IG) in mice vasculitis model caused by CAWS. International Symposium on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb 8, 2005, Tokyo.
- 17) Yumura, W., Itabashi, M., Ishida-Okawara, A., Yamashita, J., Kaneshiro, Y., Nihei, H. and Suzuki, K.: A Novel Model Mouse of MPO-ANCA-Associated Glomerulonephritis with Increased Neutrophil Contribution. International Symposium on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb 8, 2005, Tokyo.
- 18) Yasuda, H. and Suzuki, K.: Modeling on social spread from immunity. International Symposium on Trends in Transmission Models for Infectious Diseases. 2005 Modeling Biology Focusing on Social Risk Assessment, Feb 15, 2005, Tokyo.
- 19) Adachi, H., Kondo, K., Doi, H., Kojima, F., Ishino, K., Hotta, K., Umezawa, Y. and Nishimura, Y.: Synthesis and biological activity of CMP-KDO synthetase inhibitors in lipopolysaccharide biosynthesis of Gram-negative bacteria. World Conference on Magic Bullets - To Celebrate Paul Ehrlich's 150th Birthday, Sep 9-11, 2004, Nürnberg, Germany.

## 2. 国内学会等

- 1) 上野圭吾、花岡 希、梅山 隆、上原至雅、新見昌一：病原性真菌 *Candida albicans* における蛋白質脱リン酸化酵素をコードする *CaYVH1* の機能解析 第77回日本細菌学会、平成16年4月1-3日、大阪
- 2) 花岡 希、梅山 隆、上野圭吾、上原至雅、新見昌一：二形性真菌 *Candida albicans* におけるプロテイン

## 生物活性物質部

- フォスファターゼの網羅的遺伝子破壊 第 77 回日本細菌学会、平成 16 年 4 月 1-3 日、大阪
- 3) 新見昌一、金子亜希、梅山 隆、上原至雅：出芽酵母を用いた *Cryptococcus neoformans* ABC 輸送体 CneMdr1p の機能発現とアゾール剤耐性 第 77 回日本細菌学会、平成 16 年 4 月 1-3 日、大阪
- 4) 下川 修、根津尚史、新見昌一：*Candida albicans* ステロール 14 位脱メチル化欠損株における酢酸塩による細胞死の機序 第 77 回日本細菌学会総会、平成 16 年 4 月 1-3 日、大阪
- 5) 新見昌一：真菌の薬剤耐性機構 第 57 回日本細菌学会九州支部総会特別講演 平成 16 年 9 月 3-4 日、福岡
- 6) E Lamping, BC Monk, M Niimi, RD Cannon : Genetic tools for functional hyper-expression of membrane proteins in *Saccharomyces cerevisiae* 第 37 回酵母遺伝学フォーラム 平成 16 年 9 月 9-11 日、島根
- 7) 田辺公一、和田俊一、山崎亜希子、新見昌一、上原至雅、K Niimi, E Lamping, RD Cannon, BC Monk : *Candida glabrata* の ABC タンパク質 Cdr1p のリン酸化は薬剤排出活性と ATP 加水分解活性を調節する 第 37 回酵母遺伝学フォーラム 平成 16 年 9 月 9-11 日、島根
- 8) 金子亜希、梅山 隆、上原至雅、新見昌一：*Candida albicans* における TAP 法を用いたタンパク質複合体精製法の確立 第 37 回酵母遺伝学フォーラム 平成 16 年 9 月 9-11 日、島根
- 9) 梅山 隆、新見昌一、上原至雅：病原性真菌 *Candida albicans* の *CDC28* 発現抑制による形態変換への影響：第 37 回酵母遺伝学フォーラム、平成 16 年 9 月 9-11 日、島根
- 10) 花岡 希、梅山 隆、上野圭吾、上原至雅、新見昌一：二形性真菌 *Candida albicans* における CaYVH1 プロテインフォスファターゼの解析 第 37 回酵母遺伝学フォーラム、平成 16 年 9 月 9-11 日、島根
- 11) E. Lamping, BC Monk, AR Holmes, K Niimi, S Tsao, K Nakamura, M Niimi, RD Cannon : A membrane protein hyper-expression system and its application in the search for new antifungal drugs 第 48 回日本医真菌学会総会、平成 16 年 9 月 25-26 日、横浜
- 12) 新見昌一：酵母を利用した病原真菌遺伝子の機能解析と創薬へのアプローチ 第 48 回日本医真菌学会総会シンポジウム 平成 16 年 9 月 25-26 日、横浜
- 13) 根岸由美子、梅山 隆、新見昌一、梶原 将、村山琮明：*Candida albicans* の脂肪酸不飽和化酵素の解析 第 48 回日本医真菌学会総会、平成 16 年 9 月 25-26 日、横浜
- 14) 田辺公一、和田俊一、山崎亜希子、K Niimi, E Lamping, RD Cannon, BC Monk, 上原至雅、新見昌一：病原真菌 *Candida glabrata* の ABC タンパク質 Cdr1p のリン酸化は薬剤排出活性と ATP 加水分解活性を調節する 第 27 回日本分子生物学会年会、平成 16 年 12 月 8-11 日、神戸
- 15) 根岸由美子、村山琮明、梅山 隆、新見昌一、生方公子、梶原 将：*Candida albicans* 脂肪酸不飽和化酵素遺伝子破壊株の作製と機能解析 第 6 回真菌症フォーラム、平成 17 年 1 月 29 日、東京
- 16) 上原至雅：創薬を考える：わが国の抗がん剤の研究開発を活発にするために「基礎研究者からの提言：微生物のリード探索の研究開発から」第 63 回日本癌学会総会シンポジウム 平成 16 年 9 月 29 日、福岡
- 17) 上原至雅：癌化シグナル抑制物質の探索から創薬へ梅澤濱夫博士生誕 90 周年記念講演会「癌・感染症との闘い」 平成 16 年 10 月 1 日、東京
- 18) 村上裕子、山越 智、深澤秀輔：カボジ肉腫ウイルスの遺伝子 LANA の機能解析。第 52 回日本ウイルス学会学術集会総会、平成 16 年 11 月 21-23 日、横浜
- 19) 深澤秀輔、野口耕司、村上裕子、上原至雅：MEK 阻害剤による anoikis 感受性誘導 日本薬学会第 125 年会シンポジウム、平成 17 年 3 月 29-31 日、東京
- 20) 村山研、長尾朋和、鞍馬秀輝、長谷川明洋、船津高志、南谷晴之、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男：血管炎における活性化好中球の CD69 分子 第 34 回京都腎臓免疫研究会、平成 16 年 5 月 22 日、京都。
- 21) 宇野賀津子、猪原登志子、田原佐知子、田中麻理、米本智美、塚本達雄、深津敦司、鈴木和男、岸田綱太郎、武曾恵理：腎炎患者における末梢血リンパ球分画の IL12/IL18 への反応性の検討 第 34 回京都腎臓免疫研究会、平成 16 年 5 月 22 日、京都。

## 生物活性物質部

- 22) 猪原登志子、小野孝彦、深津敦司、北徹、鈴木和男、武曾恵理：ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン(IVIg)治療 15 例における治療効果と 6 ヶ月予後の検討 第 47 回日本腎臓病学会学術総会、平成 16 年 5 月 27 日、栃木。
- 23) 大原関利章、横内 幸、若山 恵、三浦典子、鈴木和男、大野尚仁、直江史郎、村田久雄、高橋 啓：カンジダ誘導マウス動脈炎モデルにおける動脈炎成立過程の組織学的検討 第 93 回日本病理学会総会、平成 16 年 6 月 9 - 11 日、札幌。
- 24) 鈴木和男：活性化好中球による血管炎発症への関与 MPO-ANCA による糸球体内皮細胞傷害 生体防御機能異常ワークショップ 2004、平成 16 年 6 月 17 - 18 日、沖縄。
- 25) 長尾朋和、松村実美子、馬淵綾子、越尾修、南谷晴之、鈴木和男：MPO-ANCA の糸球体内皮細胞への作用 生体防御機能異常ワークショップ 2004、平成 16 年 6 月 17 - 18 日、沖縄。
- 26) 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、高野幸枝、鈴木和男、小山秀機：ミエロペルオキシダーゼと真菌感染 生体防御機能異常ワークショップ 2004、平成 16 年 6 月 17 - 18 日、沖縄。
- 27) 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、高野幸枝、鈴木和男、小山秀機：ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスの生体防御能 第 26 回 日本フリーラジカル学会学術集会、平成 16 年 6 月 24 - 25 日、山形。
- 28) 大原関利章、高橋 啓、三浦典子、大川原明子、村山 研、土田和徳、金城義明、金子健二、大野尚仁、鈴木和男：川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルにおけるヒト免疫グロブリンの治療効果の検討 第 40 回日本小児循環器学会総会、抄録、平成 16 年 6 月 30 日 - 7 月 2 日、東京。
- 29) 村山研、長尾朋和、鞍馬秀輝、長谷川明洋、船津高志、南谷晴之、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男：血管炎における活性化好中球の CD69 分子 第 15 回日本生体防御学会、平成 16 年 7 月 8 - 10 日、長崎。
- 30) 長尾朋和、松村実美子、馬淵綾子、越尾修、南谷晴之、鈴木和男：MPO-ANCA による糸球体内皮細胞の粘着分子 Up-regulation 第 15 回日本生体防御学会、平成 16 年 7 月 8 - 10 日、長崎。
- 31) 鈴木和男：免疫グロブリンの血管炎抑制効果と人工化 第 11 回代替血液学会、平成 16 年 7 月 13 - 14 日、札幌。
- 32) 大川原明子、三浦典子、大原関利章、高橋 啓、岡村春樹、大野尚仁、鈴木和男：「血管炎を誘導する CAWS 投与初期のマウス好中球活性化とサイトカインの変動 第 69 回日本インターフェロン・サイトカイン学会、平成 16 年 7 月 29 - 31 日、三沢。
- 33) 小野孝彦、猪原登志子、劉寧、北徹、雑賀寛、根本久一、武曾恵理、大川原明子、鈴木和男：好中球活性化、活性酸素産生とフィブリン沈着を介した SCG/Kj マウスにおける半月体形成機序 第 16 回腎とフリーラジカル研究会、平成 16 年 9 月 11 日、京都。
- 34) Youhei Koshimizu, Satoshi Yamagoe, Kazuo Suzuki, and Michiko Ohtomi: "Expression and localization of LECT2 in mouse brain" (LECT2 のマウス脳での発現と局在) 第 27 回日本神経科学会・第 47 回日本神経化学会合同大会、平成 16 年 9 月 21 - 23 日、大阪。
- 35) 大原関利章、高橋 啓、山田仁美、三浦典子、大川原明子、村山 研、土田和徳、金城義明、金子健二、大野尚仁、直江史郎、鈴木和男：川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルにおけるヒト免疫グロブリンの治療効果の組織学的検討 第 45 回日本脈管学会総会、平成 16 年 10 月 28 - 30 日、札幌。
- 36) 星野昭芳、村山研、大川原明子、猪原登志子、三浦典子、大野尚仁、安原正人、山本健二、鈴木和男：Quantum Dot 標識抗体による活性化好中球表面への MPO の表出の解析 第 13 回バイオイメージング学会学術集会、平成 16 年 11 月 4 - 6 日、京都。
- 37) 山岸 舞、村山 研、坂本明彦、新井孝夫、鈴木和男、船津高志：斜光照明蛍光顕微鏡による好中球の CD69 分子の細胞膜表面移行のイメージング 第 13 回バイオイメージング学会学術集会、平成 16 年 11 月 4 - 6 日、京都。
- 38) 大原関利章、高橋 啓、三浦典子、大川原明子、村山 研、土田和徳、金城義明、金子健二、大野尚仁、鈴木和男：川崎病類似動脈炎モデルにおけるヒト免疫グロブリンの治療効果の検討 第 24 回日本川崎病研究会、平成 16 年 11 月 12 - 13 日、京都。

## 生物活性物質部

- 39) 大川原明子、三浦典子、大原関利章、高橋 啓、柏村信一郎、岡村春樹、大野尚仁、鈴木和男：血管炎を誘導する CAWS 投与初期のマウス好中球活性化とサイトカインの変動 第 34 回日本免疫学会総会、平成 16 年 12 月 1 - 3 日、札幌。
- 40) 太刀川 仁、大川原明子、徳中一寛、相澤義房、鈴木和男：MPO-ANCA 関連糸球体腎炎モデルマウスにおける脾臓腫大は血管炎進行に関わる 第 34 回日本免疫学会総会、平成 16 年 12 月 1 - 3 日、札幌。
- 41) 長尾朋和、松村実美子、馬淵綾子、越尾修、南谷晴之、鈴木和男：血管炎発症機構の解析;MPO-ANCA の血管内皮細胞への作用 第 34 回日本免疫学会総会、平成 16 年 12 月 1 - 3 日、札幌。
- 42) 村山研、長尾朋和、長谷川明洋、大原関利章、高橋啓、三浦典子、大野尚仁、南谷晴之、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男：血管炎における活性化好中球の CD69 分子 第 34 回日本免疫学会総会、平成 16 年 12 月 1 - 3 日、札幌。
- 43) 三川浩輝、亀岡洋祐、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男：cDNA マイクロアレイによる血管炎惹起物質 *C. albicans* 由来菌体外多糖 CAWS 投与による脾細胞に発現する遺伝子解析 第 34 回日本免疫学会総会、平成 16 年 12 月 1 - 3 日、札幌。
- 44) 亀岡洋祐、伊東玲子、笠間 毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、橋本雄之、鈴木和男：ミエロペルオキシダーゼのリーダーペプチド内の多型と炎症性疾患との関連 日本分子生物学会第 27 回年会、平成 16 年 12 月 8 - 11 日、神戸。
- 45) 伊東玲子、亀岡洋祐、Persad Amanda、池田文恵、仁保喜之、橋本雄之、鈴木和男：マロリーワイズ症候群患者で観察されたミエロペルオキシダーゼ欠損を起こす遺伝子変異 日本分子生物学会第 27 回年会、平成 16 年 12 月 8 - 11 日、神戸。
- 46) 三川浩輝、亀岡洋祐、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男：cDNA マイクロアレイ解析による血管炎に関与する炎症性分子の遺伝子発現 日本分子生物学会第 27 回年会、平成 16 年 12 月 8 - 11 日、神戸。
- 47) 山岸 舞、村山 研、坂本明彦、新井孝夫、鈴木和男、船津高志：斜光照明蛍光顕微鏡による好中球の CD69 分子の細胞膜表面移行のイメージング 第 42 回日本生物物理学会、平成 16 年 12 月 13 - 15 日、京都。
- 48) 猪原登志子、古宮俊幸、宇野賀津子、田原佐知子、辻井知美、塚本達雄、岸田綱太郎、星野昭芳、山本健二、鈴木和男、小野孝彦、深津敦司、北徹、武曾恵理：MPO-ANCA 関連急速糸球体腎炎の血中サイトカインと活性化好中球の動態 第 8 回京都免疫ワークショップ学術集会、平成 17 年 2 月 12 日、大阪。
- 49) 篠原 弘靖、星野 麻也、三浦 典子、安達 禎之、鈴木 和男、大野 尚仁： *Candida albicans* water-soluble fraction (CAWS) の血管炎惹起能における培養条件の影響 日本薬学会第 125 年会、平成 17 年 3 月 29 日-31 日、東京。
- 50) 木村聡一郎、石野敬子、石井良和、堀田国元、白戸克明、Jimena Alba、山口恵三：本邦におけるメタロラクタマーゼ産生緑膿菌の動向と分子遺伝的検討。第 52 回化学療法学会総会、平成 16 年 6 月 3 日、4 日、宜野湾
- 51) 星野泰隆、向井 啓、矢沢勝清、宇野 潤、石川 淳、深井俊夫、三上 襄：病原性放線菌 *Nocardia transvalensis* の産生する亜鉛原子を含んだ新規抗真菌活性物質について。日本放線菌学会 2004 年度大会、平成 16 年 7 月 1-2 日、淡路島
- 52) 星野泰隆、向井 啓、矢沢勝清、石川 淳、深井俊夫、三上 襄：病原性放線菌 *Nocardia farcinica* IFM 10152 株の産生する病原性因子シデロフォアについて。第 48 回日本医真菌学会総会、平成 16 年 9 月 25-26 日、横浜
- 53) 石野敬子、土崎尚史、勝又義法、石川淳、堀田国元：MRSA における AG 耐性動向～コアグラーゼ遺伝子型と血清型との比較～。第 2 回薬剤耐性菌研究会、平成 16 年 11 月 12-13 日、伊香保
- 54) 石川 淳、栗田晴代、武田健二郎、星野泰隆、三上襄：病原性放線菌 *Nocardia farcinica* における *rpoB* パラログのリファンピシン耐性への関与。日本分子生物学会第 27 回年会、平成 16 年 12 月 8-11 日、神戸
- 55) 石川 淳、池田治生、大村 智、大川 徹、瀬戸治男、上原至雅：創薬ターゲットとしての放線菌ゲノム。日本薬学会 125 年会シンポジウム、平成 17 年 3 月 28-31 日、東京
- 56) 深井俊夫、坂上宏、星野泰隆、石川 淳、三上 襄：

生物活性物質部

病原性放線菌 *Nocardia farcinica* IFM 10152 株の生産  
するシデロフォアの細胞毒性について . 日本薬学会第  
125 年会、平成 17 年 3 月 28-31 日、東京